# **IMIDAZOQUINOLINES**

Publication number: JP53050197 (A)

Also published as:

Publication date:

1978-05-08

NAKA YOUICHI; OKUMOTO TAKEKI; HOSOYA SHINKOU; YUKI JP1292402 (C) HIROSHI +

DP60016438 (B)

Inventor(s): Applicant(s):

YOSHITOMI PHARMACEUTICAL +

Classification:

A61K31/47; A61P31/04; A61P35/00; A61P35/02; C07D471/04; A61K31/47; A61P31/00; A61P35/00; C07D471/00; (IPC1-7): A61K31/47; C07D471/04 - international:

Application number: JP19760123626 19761014 Priority number(s): JP19760123626 19761014

## Abstract of JP 53050197 (A)

PURPOSE:Imidazoquinoline derivatives of formula I [R<1> and R<2> are H, lower alkyl or aralkyl; R<3> is H, alkyl, lower alkenyl, lower alkoxyalkyl, aralkyl, etc.; Z is OH, hydroxyamino or -OR<4>(R<4> is lower alkyl, lower alkenyl, aryl, etc.)] and their pharmacological acceptable salts, e.g. 1, 3-dimethyl-1, 2, 5, 8-tetrahydro-2, 8dioxoimidazo [4,5-g] quinoline-7-carboxylic acid ethylester.

Data supplied from the espacenet database - Worldwide

# 19日本国特許庁

# ⑩特許出願公開

# 公開特許公報

昭53-50197

Mnt. Cl. <sup>2</sup>	識別記号	፡ ☑日本分類	庁内整理番号	43公開 昭和53年(19	978)5月8日
C 07 D 471/04 .//	•	16 E 622	6736-44		
A 61 K 31/47	ADU	30 G 133.32	6617-44	発明の数 1	
	ADZ	30 H 52	5727—44	審査請求 未請求	
(C 07 D 471/04		30 H 612	5727-44	•	
C 07 D 221/00					(全 15 頁)
C 07 D 235/00 )					

# **匈イミダゾキノリン誘導体**

願 昭51-123626

②出 願 昭51(1976)10月14日

⑩発 明 者 中洋一

②特

福岡県築上郡吉富町大字広津13

36

同 奥本武城

東京都新宿区高田馬場 4 -31-

9 アトマ・ホーン501号

⑩発 明 者 細谷真弘

福岡県築上郡吉富町大字広津13

36

同 湯木弘

中津市大字湯屋297番地

⑪出 願 人 吉富製薬株式会社

大阪市東区平野町 3 丁目35番地

⑭代 理 人 弁理士 高宮城勝

明 報 書

1. 発明の名称

イミダゾキノリン誘導体

2. 特許請求の範囲

で表わされるイミダゾキノリン誘導体がよびその

医薬的に許容しりる塩。

上記式中の各記号の定義は、次の通りである。

R1,R2はそれぞれ水素原子、伝統アルキル

基またはアラルキル基を示す。

R <sup>3</sup> 以水素原子、アルキル基、低級アルケニル

茶、低級アルコキシアルキル基、アラルキル基ま

たは-(CB2)n (CH2)m ( m は 2 ~ 5 の監教を、

nは0かよび1~(の整数を示す。)で表わされ

る基を示す。

・2 は水酸基、ヒドロキシアミノ基または — OR4

系〔R4 は低級アルキル基、低級アルケニル基、

低級アルコキシアルキル基、アリール基、アラル

~5の整数を、mは0または1~4の整数を示力。)

で表わされる基を示す。〕

3. 発明の詳細な説明

本発明は、一般式

$$O = \bigvee_{\substack{N \\ N \\ R^2}} \bigvee_{\substack{N \\ N \\ R^3}} COZ \qquad (I)$$

で表わされるイミダゾキノリン誘導体またはその

医薬的に許容しうる塩に関する。

上記式中の各記号の定義は、次の通りである。

R l , R 2 はそれぞれ水素原子、低級アルキル

基またはアタルキル基を示す。

R 3 は水溝原子、アルキル基、低級アルケニル 基、低級アルコキシアルキル基、アラルキル基ま 数を、nは0または1~4の整数を示す。)で表 わされる基を示す。

基[R 4 は低級アルキル基、低級アルケニル基、 任欲アルコキミアルキル基、アリール基、アラル キル基または $-(CH_2)_n$   $+(CH_2)_n$   $+(CH_2)_n$  (BH12  $-(CH_2)_n$  で表わされる基は1. 5の整数を、mは0または1~(の整数を示す。) で畏わされる甚を示す。〕を示す。

プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソプチ ルなどを、アルキル基はさらに1-エチルヘキシ

3ープテンー1ーイルなどを意味する。

一般式(I)の化合物は、以下の方法により製 造される。

(1) R <sup>3</sup>が水素原子を示し、 2 が- OR<sup>4</sup> 基を示す化 合物、すなわち、一般式

$$0 = \begin{pmatrix} R & 1 & 0 & 0 \\ R & 1 & 0 & 0 \\ R & 2 & 0 & 0 \\ R & 2 & 0 & 0 \\ \end{pmatrix}$$

る。)で表わされる化合物またはその互変異性体 である一般式

$$O = \begin{pmatrix} R^1 & OH & \\ & &$$

(式中、R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>かよびR<sup>4</sup>は前配と同義であ る。)

で表わされる化合物の場合:

アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子( 塩素、臭素さたはヨウ素など)またはニトロを有 たは $-(CH_2)_n$   $+ (CH_2)_n$   $+ (CH_2)_n$  是 ニルプロピルなどを、低級アルコキシアルキルは ノトキシメチル、メトキシエチル、メトキシブチ 2 は水酸基。ヒドロキシアミノ基または一 OR4 ル、エトキシノチル、エトキシブチル、プロポキ シメチル、プロポキシエチル、イソプロポキシブ ・チルまたはブトキシブチルなどを、 3ーエポキシブロビル、1ーまたは3ーテトラヒ ドロフリル、テトラヒドロフルフリル、2ーまた 基) 上記各定義中、低級アルキルはメチル、エチル、 1: は4ーテトラヒドロピラニル、3ー(2ーテトラ ヒドロビラニル)プロビルまたは1ー(2ーテト 

一般才

はピニル、アリル、ユープテンーしーイルまたは

(式中、RI,R2かよびR4は前配と同義であ る。)で表わされる化合物を無溶媒または好まし くは不活性溶媒中150~300℃。好ましくは 180~260℃で加熱閉環するととにより得ら

不括性溶媒としては、鉱油、フタル酸ジェチル、 ジベンジルエーテル、ジフエニルエーテル、ジフ エニル主たはジフエニルエーテルとジフエニルと の混合物(登景商標 サーム8)などが用いら

出発物質である一般式(目)の化合物は、一般

(式中、R2およびR3は前記と同義である。) で表わされる化合物と一般式

(式中、R 4 は前配と同義であり、R 5 は低級ア ルキル基を示す。)

て表わされる化合物とを反応させることにより製

反応は、一般式(Ⅱ)および(Ⅱ)の化合物を . 好ましくはそれぞれ等モルずつ用いて適当な承括 性溶媒(ペンセン、トルエン、キシレン、メタノ

コキシアルキル基、アクルキル基または、 我である)で表わされる基を、では水酸基または -OR4 基(R4は前記と同義である)を示す。) のハロゲン原子、メシルオキシ、ペンゼンスルホ で表わされる化合物の場合:

〔式中、 $R^{-1}$ 、 $R^{-2}$   $\Rightarrow$  L U Z は前記と同義である。) で表わされる化合物またはその互変異性体である

一般式

(式中、 R 1 , R 2 Þ Lび 2 は前配と阅義である。)

ルアセトアミドまたはジメチルスルホキサイドな ど)の存在下または無路線下に室温からし50℃、 好ましくは90~130℃で加熱することにより

このようにして得られた一般式(Ⅱ)の化合物 は単盤精製することなく、連続して次の加熱閉構 工程に用いることもできる。

(2)R <sup>3</sup>が低級アルキル基、低級アルケニル基、低 級アルコキシアルキル基。アラルキル基また仕  $-(CH_2)_n$  (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> で表わされる基を示し、 Zが水酸基または-OR4基を示す化合物、ナなわ 5

$$0 = \bigcap_{\substack{M \\ R2}}^{R1} \bigcap_{\substack{M \\ R3'}}^{COZ} (Ib)$$

〔式中、RlalびR2は前配と同義であり、R3

〔式中、R<sup>3</sup>は前配と同義であり、スは反応活性 カ原子または基(塩素、臭素、またはヨウ素など ニルオキシまたはトシルオキシなどのスルホニル オキシ基または一 08020R<sup>37</sup>基を示す。 ]

反応は運当な密集(水、メタノール、エタノー ル、ブタノール、ペンセン、トルエン、キシレン、 アセトン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、 ジノテルアセトアミドまたはジノチルスルホキサ イドなど)中またはそれらの混合溶媒中、有利に は脱酸剤(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、 炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリ ウム、炭酸水葉カリウム、水素化ナトリウム、ナ トリクムノトキサイド、ナトリクムエトキサイド、

3 - 5 (11 9 7 (4)

カリタムプトキサイド、トリエチルアミンまたは ビリジンなど)の存在下、30~120℃で、必 要であれば耐圧装置を用いて進行する。

出発物質の一般式(Ib)または(Ib)の化 合物は、2が-OR4 基を示す場合は方法(I)により、 また2が水酸基を示す場合は後述する方法(I)によ りそれぞれ製造される。

(3)2が水機器を示す化合物、すなわち、一般式

(式中、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>⇒よびR<sup>3</sup>は前配と同義である。)

で表わされる化合物の場合:

れる。

(4)一般式( I a )の化合物は、方法(I)または方法 (2)により製造されるが、さらに一般式( I o )の 化合物と一般式

(式中、R 4 は前配と同義である。)
で表わされる化合物またはその水酸基における反応性酶等体と常法によって反応させることによっても製造される。

(5)2がヒドロキシアミノ基を示す化合物、すなわら、一般式

$$0 = \left\langle \begin{array}{c} R^1 \\ N \\ R^2 \\ R^3 \end{array} \right\rangle = \left\langle \begin{array}{c} CONHOH \\ R \end{array} \right\rangle$$

( 丈中、R $^{\,1}$  、R $^{\,2}$  かよびR $^{\,3}$  は前紀と図表でもる。)

(式中、R1,R2,R3かよびR4は前配と同 表である。)

で表わされる化合物を加水分解反応に付すことに より製造される。

反応は、水単独または水かよびノタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジノチルホルムアミド、ジノチルアセトアミドまたはジメチルスルホキサイドとの混合溶体中無機酸(塩酸、硫酸またはリン酸など)またはアルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリクムまたは炭酸水素カリウムなど)を用いて、50~150℃、好ましくは100℃付近で進行する。出発物質の一般式(14)でより、R3が水素原子の化合物は方法(1)により、R3が水素原子以外の基を示す化合物は方法(1)により製造さ

# で表わされる化合物の場合:

一般式(Io)の化合物かよびそのカルボキシル基化かける反応性酵準体(一般式(Id)で表わされる化合物も含む)とビドロキシルアミンとを反応させることにより得られる。

一般式(Ia)の化合物とヒドロキシルアミンとの反応は、化合物(Ia)を適当な不活性溶線
(メタノール、エタノール、ブタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジノテルホルムアミド、ジノチルアセトアミドまたはビリジンなど)中またはそれらの混合溶媒中に溶かした溶液に、一20~150℃で、ヒドロキシルアミン塩酸塩かよびアルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムノトキサイド、カリウムメトキサイド、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなど)から、

40 ... ... 56197 (5)

高当な溶媒(水、ノタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキサイドまたはビリジンなど、好ましくはメタノール)中またはそれらの混合溶媒中、10~60℃にて顕生したヒドロキシルアミン溶液を加えることにより進行する。

以上のようにして得られる一般式(I)の化合物は、所望により無模酸(塩酸、硫酸、臭化水素酸または硝酸など)または有機酸(シュウ酸、マレイン酸、フマール酸、クエン酸、メタンスルホン酸またはpートルエンスルホン酸など)と処理することにより酸付加塩とカしうるし、また、2が水酸基かよびヒドロキシアミノ基である化合物は、常族によりそれぞれアルカリ金属(ナトリウム、カリウムまたはリチウムなど)塩かよびアル

カリ土類金属(カルシウムまたはマグネシウムなど)塩となしうる。

本発明の化合物(1)かよびその医療的に許容 しうる塩は抗菌作用を有し、かよびマウス白血痢 (L-1210)、吉田肉種またはエールリンと度 水密などにすぐれた効果を示し、抗磨刺または刺 癌剤として有用である。

本発明の化合物(1)かよびその医療的化許容 しうる塩を医療として用いる場合、それ自体また は適宜の薬理的に許容される担体、賦形削、希釈 別と現合し、粉末、颗粒、錠削、カブセル削、注 射削などの形態で、経口的または非経口的に投与 ② することができる。投与量は対震疾患、症状、化 合物によつても異なるが、経口投与の場合通常成 人1日あたり、300~300~程度である。

13:00

以下、実施例により本発明をより詳細に説明す る。

#### 实施例 1

ドー(1、3ージノチルー1、2ージヒドロー2ーオキソー5ーペンズイミダソリル)アミノノチレンマロン酸ジェチルエステル1、5gを240℃に加熱したサームS(登録筋線、新日鉄化学製)90世に投入する。30分間245で加熱機準後、室温まで冷却し結晶を炉取してノタノールで充分洗う。ジメチルホルムアミドで再結晶すると、黄褐色結晶の1、3ージメチルー1、2、5、8ーチトラヒドロー2、8ージオキソイミダソ(4、5ーg)キノリンー1ーカルボン酸エチルエステルが得られる。融点320で以上。

模蔵気共鳴スペクトル(100m82,酢酸中)

1.60ppm(3H) トリプレット

3.75ppm(6H) ダブレット

4.73ppm(2H) カルテツト

7.86ppm(1H) ジングレット

8.18ppm(1H) シングレフト

9.28ppm(IH) グプレット

赤外線吸収スペクトル(臭化カリウム錠)

1728 $a^{-1}$  > c = o(エステル部)

1720 cm<sup>-1</sup> > c = o ( 場 )

同様にして次の化合物が待られる。

◎ドー(1、3 - ジベンジルー1、2 - ジヒドロー2 - オキソー5 - ベンズイミダソリル)アミノ メチレンマロン酸ジエチルエステルから、1・、3 - ジベンジルー1、2、5、8 - テトラヒドロー 2、8 - ジオキソイミダソ(4、5 - g)キノリ ンー1 - カルボン酸エチルエステル 酸点2 11 ~ 219 で(分解)

特的自200-501973)

◎Ⅱ~(1~ペンジル~1.1~ジヒドロ~1~ オキソー5ーペンズイミダブリル ) アミノメチレ ンマロン酸ジエチルエステルから、1-ペンジル -1、2、5、8ーチトラヒドロー2、8ージオ キソイミダソ[ 4 , 5 - g ] キノリンー1 - カル ポン散エチルエステル 融点292~295℃( 分解)

◎ H - ( ] . 2 - ジヒドロ - 2 - オキソー5 - ペ ンズイミダソリルアミノメチレンマロン酸ジエチ ルエステルから、1;2,5.8ーテトラヒドロ - 2 . 8 - ジオキソイミダゾ[ 4 . 5 - g] キノ リンーTーカルボン酸エチルエステル 融点32 0 ℃以上

#### 実施例 2

. . زیر

S-アミソー1、3-ブチルー1、2-ジヒド ローユーオキソペンズイミグゾール13gかよび

**炭酸ナトリウム265g、ヨウ化エチル168g** およびジメチルホルムアミド600gの屍合液を B5ででも時間加熱機弊し、さらに120でで3 時間加熱する。反応終了後、熱時炉過して不密物 を除去し、戸液を半分まで減圧機舶する。20℃ まで冷却してから氷水2.4に投入し結晶をよく砕 き戸取する。水洗後エタノールで再結晶すると、 **厳貴色の1、3ージメチルー5ーエチルー1、2** , 5 , 1 - F + 9 L F = - 2 , 1 - 5 x + 7 4 5 ダゾ[ 4 , 5 - g ]キノリンー1ーカルポン酸エ チルエステルが待られる。触点111~131℃

-以下余白-

エトキシメチレンマロン酸ジエチルエステル21. 6gを130℃で3時間加熱後、刷生したエタノ ールを放圧下に倒去する。

生成した褐色油状物質を、240℃に加熱したサ - 48(登録商標、新日鉄化学製)に投入し、1 0分間245でで加熱機弊する。

析出した結晶を室温まで冷却した後、戸取し、メ タノールで先つて洗浄すると、黄褐色結晶のし。 3-ジプチルー1,2,5,8-テトラヒドロー 1 . 8 -ジオキソイミダゾ(4.5 - g)キノリ ンー1ーカルポン酸エチルエステルが得られる。 樹点268~271で(分解)

### 実施例3

1,3-ジメチル-1,2,5,8-デトラヒ Fu-1.8-ジオキソイミダゾ(4.5-g) キノリンー1ーカルポン酸エチルエステル60g.

1 行教師

#### れる。 散水 1-11-23+モ

阿様にして、以下の化合物が得られる。

**◎5-**アリル-1,3-ジメチル-1,2,5. 8ーテトラヒドロー2、8ージオキソイミダソ[ 4 , 5 - g ] キノリンー1 - カルボン酸エチルエ ステル 触点230~232で(エタノールから) ◎1 , 1 - ジナチル - 5 - (2 - エトキシエチル )-1,2,5,8-F-19EF-2,8-5 オキソイミグソ[ 4 . 5 - g ] キノリンー 1 - カ ルポン酸エチルエステル 触点231~232℃ (エタノールから) · 5 · 8 - F ト ラ ヒ ド ロ - 2 · 8 - ジ オ キ ソ イ ミ

グソ[ 4 , 5 - 8]キノリンー1ーカルポン酸エ

チルエステル

ジメチルホルムアミドリリ世に1、3ージノチ ルー1. 2 . 5 . 8 - テトラヒドロー2 . 8 - ジ オキソイミダゾしも、5ーg タキノリンー1ーカー ルポン餃エチルエステル 6.0gを懸薦し、10℃ で水流化ナトリウム 1.1 gを一度に加える。室温 で1時間推拌後、温度を徐々に上げ、90℃で透 明液となるまで機样する。冷後、 2·0 で化てテト ラヒドロフルフリルブロマイド S.O gを加え、室 **温にて10時間横掛する。副生する臭化ナトリク** ムを炉去し、炉液を放圧下に御船し、得られた結 晶を水でよく洗り。エタノールから再結晶すると、 1.3-ジメチルー5-エチルー1,2,5,8 ーテトラヒドロフルフリルー1 . 1 ご 5 . 8 ーテ トラヒドロー2、8ージオキソイミダソしょ。5 が得られる。融点209~211℃

实施例 5

1.3-ジプチルー1.2.5.8-デトラヒ FD-2,8-ジオキソイミダソ[4.5-g] キノリン-1-カルポン酸エチルエスチル11.5 B、炭酸カリウム 9.4 g、ヨウ化エチル 8.4 g、 ジノチルホルムアミド115 ピかよび水11.5 ピ の配合溶液を85℃に3時間105℃で2時間加 熱機弊を行なり。反応終了後、溶解を減圧下に留 去する。残つた朝状物質を充分冷却した後、末水 300世紀投入し、クロロホルムで抽出する。硫 酸マグネシクムで乾鉛後、減圧下に後縮乾固し、 得られた粗結晶を酢酸エチルから再結晶すると、 1, 3-974 N-5-x4N-1, 2, 5; 8ーテトラヒドロー 2 、8 ージオキソイミダゾ ( 4 、5-8]キノリンー1.-カルポン酸エチルエス

同様にして、次の化合物が得られる。

◎ 5 ーペンジルー1、3ージメチルー1、2、5 , 8 - テトラヒドロー 2 , 8 - ジオキソイミダゾ 〔 4 、5 - R〕キノリンー1 - カルポン除エチル エステル、触点239~141℃(エタノールか

◎1,3-ジベンジル-5-エチル-1,2,5 , 8 - F - F - C - C , 8 - V + Y + Y + E & Y 〔4、5~g〕キノリンー1ッカルポン酸エチル エステル 融点200~203で(エタノールか 5)

◎1.1-ジメチルー5-(1.1-エポキシブ ロビル)-1,2,5,8-テトラヒドロー2. 8 -ジオキソイミダゾ[ 4 、5 -g]キノリンー 1-カルポン暦エチルエステル

実施例 6

1 . 2 . 5 . 8 - チトラヒドロー 2 . 8 - ジオキ ソイミダソ[ 4 , 5 - g ]キノリンー1ーカルボ ン酸エチルエステル10gを10%水酸化ナトリ ウム水溶液300㎡に懸動し3時間遠流する。熱 時、不常物を戸去し、冷後塩酸で酸性にして折出 する前品を炉取する。充分に水洗後乾燥し、ジメ チルホルムアミドから再結すると、1.2.5. 『守照》 8 -テトラヒドロー2 、8 -ジオキソイミダソ[ 4 · 5 - g ]キノリン-1-カルポン酸があられ

テルが得られる。 触点157~158七

同様にして次の化合物が得られる。

る。融点120℃以上

ドロー2、8ージオキソイミダソ[4、5ー8] キノリンー1ーカルボン酸 融点320℃以上( ジノチルホルムアミドから)

**◎1,3-ジノナル-5-エチル-1,2,5,** 

```
◎1 , 3 ~ ジノチル ~ 5 ~ (2 - エトキシエチル
                                 )-1,2,5,8-5,96,60-2,8-5
    4.5-g3キノリン-7-カルポン数 触点
    320℃以上(ジノチルホルムアミドから)
                                 オキソイミダゾじゅ、5ーg ユキノリンー1ーカ
    核磁気共鳴スペクトル(100MHZ。トリフルオロ
                                 ルポン酸 融点277~280℃(ジメチルホル
    酢酸中)
                                 ムアミドから)
     1.60 ppm (3 H) トリプレット
                                 ◎5-ペンジル-1,3-ジメチル-1,2,5
                                  、まーテトラヒドロー2。8ージオキソイミダゾ
    · 1.8 4 ppm. (3 H) トリプレット
     177ppm (6日) ダブレット
                                 〔4,5-8]キノリン-1-カルボン酸 酸点
     4.7 2 ppm ( 2.E ) カルテット
                                 290~291℃(分解)(ジメチルホルムアミ
    · 5.00 ppm (2日) カルテフト
                                 ドから)
     7.90 ppm (1日) シングレフト
                                 ◎1 . 3 -ジメチルー5 - テトラヒドロフルフリ
    . 8.3 8 ppm ( 1 H ) シングレット
                                 ルー1,2.5,8-チトラヒドロー2,8-ジ
     9.29 ppm (1H) シングレット
                                 オキソイミダゾじょ。5ーgコキノリンー1ーカ
                                 ルポン酸 融点320℃以上(ジメチルホルムア
    赤外線吸収スペクトル(臭化カリウム錠)
     1726cm<sup>-1</sup> > C = O (エステル部)
. ٦
÷ ;
     1789cm<sup>-1</sup>> C = O (·環)
    . 8 ーテトラヒドロー2.8 ージオキソイミダソ
                                  ラニル)~1,2,5,8二テトラヒドロ~2,
                                  [ 4 .5 - g ]キノリン-1-カルボン酸 融点
    2 6 2 ~ 2 6 3 ℃ (ジメチルホルムアミドから)
                                  ◎1、3-ジメチル-5-(2-テトラヒドロビ
    ©1,3-ジブチル-5-エチル-1,2,5;
                                  ラニルメチル)~1,2,5,8-テトラヒドロ
    8 -テトラヒドロー2、8 -ジオキソイミダソ[
                                  -2 . B - ジオキソイミダブ( 4 . S - g ]キノ
    4.5-8]キノリンー1-カルボン酸 融点
                                  リンー1ーカルポン酸
    202~205℃(エタノールから)
                                  ◎1、3-ジメチル-5-(2、4-ジクロロベ
   ◎1 . 3 -ジメチルー5 - (2 , 3 - エポキシブ
                                  ンジル)っぱ、2,#5、8ーテトラヒドロニ2。 しまなむ
    ロビル ) - 1 , 2 , 5 , 8 - テトラヒドロー 2 .
                                  8 ージオキソイミダソ( i , 5 - g ] キノリンー
    8 -ジオキソイミダゾ[ 4 . 5 - g ]キノリンー
                                  1 - カルボン節
                                 ◎1、3−ジノチルー5−(4−ニトロペンジル
   ◎1 . 3 -ジノチルー5 - ( 3 -テトラヒドロフ
                                  )-1,2,5,8-719610-2,8-9
   リル) -1,2,5,8-テトラヒドロー2.8
                                 オキソイミダゾ[ 4 、5 ~ g ] キノリンー1 ーカ
   ージオキソイミダゾし 4 、5 一g ] キノリンー?
   ーカルポン層
                                 ◎5 - (4-クロロベンジル) - 1: 1-ジノチ
                                                              .. .. ..
   ◎1.3-ジノチルー5-(2-テトラヒドロビ
                                                              418.264
```

オキソイミダゾじょ . 5 -g ] キノリン=1-カ

◎5-(3.4-ジナトキシベンジル)-1.3 ージノチルー1 , 2 . 5 . 8 ーテトラヒドロー 2 , 8 -ジオキソイミグゾC 4 , 5 - g ] キノリン -1ーカルポン酸

- 1 、 2 、 5 、 8 ーテトラヒドロー 2 、 8 =ジオ キソイミダソしも、S-g〕キノリンーキーカル

 ∅1 , 3 - ジノチル - 5 - ピニル - 1 , 2 , 5 , 8ーテトクヒドロー2.8-ジオキソイミダソ[ 4 . 5 - g ]キノリン- 7 - カルボン酸

◎1 . 1 - ジメチル - 5 - イソプロピル - 1 . 2 , 5 , 8 - F + 9 t F r - 2 , 8 - ジオキソイミ ダゾ[ 4 .5 - a ] キノリンー1 ーカルポン酸

)-1,2,5,8-デドラヒドロ-2,8-ジ オキソイミダゾ[ 4 .5 - g]キノリン-1 -カ ルポン酸

©1,3-ジノチル-5-オクチル-1,2,5 . 8 ーテトラヒドロー2.8 ージオキソイミダゾ 〔4.5-8〕キノリン-1-カルボン酸

©1.3-ジメチル-5-59リル-1,2.5 · B ~テトラヒドロー2。B ~ジオキソイミダゾ 〔 4 , 5 - g ]キノリン-1-カルポン酸

◎1,3ージノチルー5ーへキサデシルー1,2 .5.8ーテトラヒドロー2.8ージオキソイミ ダゾ〔 4 、5 -g ] キノリンー1 ーカルポン酸

40年7月23-50197(9) @5-7+N-1,3-5/+N-1,2,5, 8ーテトラヒドロー2、8ージオキソイミダゾ[

4 、5 - 8 ]キノリンー1 - カルボン酸 ◎1 . 3 - ジメチル - 5 - エトキシメチル - 1 . 2.5.8-デトラヒドロー2,8-ジオキソイ ミダソ〔4,5~g〕キノリンー1ーカルポン酸 ◎ 5 ~ (2 ~ / トキシエチル) ~ 1 , 3 ~ ジノチ . ルー1 . 2 . 5 . 8 ーテトラヒドロー 2 . 8 ージ オキソイミグソじょ , 5 ~ g ]キノリンー1 ーカ ルポン酸

**◎5-(2-ブトキシエチル)-1.3**-ジノチ オキソイミダソしも。5~g 3キノリン~7~カ ルポン酸

◎ 5 - ( 1 - ブテニル ) - 1 , 1 - ジノチル - 1 ・2 ・5 、8 ーテトラヒドロー2 、8 ージオキソ

5 . 8 ーテトラヒドロー 2 . 8 ージオキソイミダ ソ[ 4 、5 -8]キノリンー1ーカルポン験

. 一以下杂白一

-1035-

#### 実施例?

1 、3 ージノチルー1 、2 、5 、8 ーテトラヒドロー2 、8 ージオキソイミダゾ [4 、5 ー g] キノリンー7 ーカルボン酸 & 8 gを 6 第水酸化ナトリウム水溶液 4 0 叫に溶かし、攪拌しながら80でにてジノチル硫酸 & 4 gをゆつくり商下する。水酸化ナトリタム 1.6 gを加え、さらにジノチル硫酸 & 4 gを滴下する。これをさらに 2 回線り返し、冷後 成色吹を加えて戸過する。戸液を塩酸酸性にして折出する結晶を戸取する。水でよく洗浄後、乾燥し、ジノチルホルムブミドから再結晶すると、1、3、5 ートリノチルー1、2、5、8 ーテトラヒドロー2、8 ージオキソイミダブ(4.5 ー g]キノリンー7 ーカルボン酸が得られる。 磁点 3 2 0 で以上

#### 実施例 8

ーテトラヒドロー2、8ージオキソイミダゾ(し5 ー 8 ] キノリンー1 ーカルボン酸 3 0 g かよび水酸化カリウム 0.5 6 gを水 1 0 0 世に落解する。 放圧下に水を留去し得られたカリウム塩結晶を1 5 0 で / 0.1 mmHg で被圧乾燥する。 これをジノチルスルホキサイド 5 0 世に懸備し、炭酸水 ボカリクム 1 0 0 世がよびノトキシエチルクロライド 2 0 gを加えて! 1 0 でで1時間加熱撹拌する。 付られた所明底を1 0 でに冷却し水水 2 0 0 世に投入する。折出する結晶を严取し、水洗後、乾燥し、ジオキサンから再結晶すると、無色の1・3ージノチルー5ーエチルー1・2・5・8ーテトラヒドロー2・8ージオキソイミダゾ(し・5ーg)キノリンー1ーカルボン酸 2ーノトキシエチルエステルが得られる。触点! 6 6~1 6 9 で

同様にして次の化合物が得られる。

- 2 , 8 - ジオキソイミダゾ(4,5-g)キノリン-1-カルボン酸エチルエステル2.8 gを4

※水酸化ナトリウム50 wと3時間加熱激洗する。
得られた溶液に80ででジェチル硫酸1.9 gを適下する。さらに4%水酸化ナトリウム15 wを加え、ジェチル硫酸1.9 gを調下する。これをさらに2回繰り返した後、脱色鉄を加え戸過する。戸液を冷後、塩酸酸性にして折出する結晶を戸取し、現する。メチルセルソルブから再結晶すると、1-ペンジル-3,5-ジェチル-1,2,5,
8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ(4,5-g]キノリン-1-カルメン酸が得られる。酸点271~273で

#### 実施例9

1,3-3/44-5-244-1,2,5,8

③ 1、3-ジメチルー5-エチルー1、2、5、8-テトラヒドロー2、8-ジオキソイミダゾ(4、5-g]キノリンー1-カルボン酸メチルエステル 酸点265~267で(メタノールから)
 ⑥ 1、3-ジメチルー5-エチルー1、2、5、8-テトラヒドロー2、8-ジオキソイミタゾ(4、5-g]キノリンー1-カルボン酸テトラヒドロフルフリルエステル 酸点156~159で(ジオキサンーベンセンから)

① 1、3-ジメチルー5-エチルー1、2、5、
 8-デトラヒドロー2、8-ジオキソイミダソじ
 4、5-8]キノリン-1-カルボン酸プエニルエステル

③ 1.3-ジメチル-5-エチル-1.2.5.
 8-テトラヒドロ-2.8-ジオキソイミダソ(
 4.5-g]キノリン-7-カルボン酸4-=ト

ロフエニルエステル

① 1、3-ジノチル-5-エチル-1、2、5、
 8-テトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダゾC
 4、5-g]キノリン-7-カルボン酸ペンジルエステル

① 1、3-ジノチル-5-エチル-1、2、5、
 8-テトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダゾ(
 4、5-g3キノリン-7-カルボン酸2、3-エボキンプロビルエステル

① 1、3-ジノチル-5-エチル-1、2、5、
 8-テトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダゾ(
 4、5-g ]キノリン-7-カルボン酸プチルエステル

① 1、3-ジノチル-5-エチル-1、2、5、
 8-テトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダゾ(
 4、5-g )キノリン-7-カルボン酸アリルエ

キシルアミンのメタノール溶液を攪拌しながらゆつくり滴下する。病下後、脳度を徐々に上げていくと66℃位で溶液は一度透明になり、ただちに結晶が析出してくる。60℃に3時間機拌した後、10℃まで冷却して、結晶を戸取する。メタノールでよく洗つた後、米水に投入し酢酸酸性とすると、ヒドロキサム酸が析出する。これを戸取しメタノールで洗浄後、乾燥する。ジメチルホルムアミドから再始晶すると、無色の1、3ージメチルー5ーエチルー1、2、5、8ーテトラヒドロー2、8ージオキソイミダゾ〔4、5ーg〕キノリンー1ーヒドロキサム酸が得られる。酸点252~253℃(分配)

同様にして次の化合物が得られる。

① 1、3-ジメチル-5-アリル-1、2、5、
 8-テトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダソ(

ステル

○ 1,3-ジノチルー!,2,5,8-デトラ
 ヒドロー2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]
 ]キノリンー7-カルボン酸2-デトラヒドロビラニルメチルエステル

#### 実施例 10

とドロキシルアミン塩酸塩 1.2 gをメタノール 5 0 = に密解し1 0 で以下に冷却してこれに水酸化カリウム 8.5 gをメタノール1 0 0 = に密かした冷窓液をゆつくり満下する。副生する塩化カリウムを戸去してヒドロキシルアミンのメタノール 溶液を腐製する。1、3 - ジメチルー 5 - エチルー1、2、5、8 - テトラヒドロー2、8 - ジオキソイミダゾ(4、5 - g]キノリンー1 - カルボン酸エチルエステル1 7.1 gをメタノール1 5 0 = に配慮し、20 で以下で先に顧動したヒドロ

4 . 5 - g ]キノリンー 7 - ヒドロキサム曲

○ 1.3-ジノチル-1,2,5,8-デトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ(4,5-8

① 1.3-ジノチル-5-ビニル-1,2,5,
 8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダソ(
 4.5-8]キノリン-7-ヒドロキサム銀

⑤ 5-ブチルー1、3-ジメチルー1、2、5、8-テトラヒドロー2、8-ジオキソイミダソ(4、5-g)キノリンー7-ヒドロキサム酸

① 1、3、5-トリノチル-1、2、5、8-デトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダソ(4.5一皮)キノリン-7-ヒドロキサム時

5 - イソブチルー1、3 - ジメチルー1、2、
 5 、8 - テトラヒドロー2、8 - ジオキソイミダン(4、5 - g)キノリン-7-ヒドロキサム酸



Sur 1 to 3- 501 97 (2)

① 1、3-ジメチルー5-エトキシメチルー1。
 2.5.8-テトラヒドロー2、8-ジオキソイミダソ(4.5-g)キノリンー1-ヒドロキサム般
 ③ 1、3-ジメチルー5-(2-ブトキシエチル)-1、2、5、8-テトラヒドロー2、8-ジオキソイミダソ(4、5-g]キノリンー1-ヒドロキサム酸

- ① 1、3-ジメチルー5ー(2-メトキシエチル)-1、2、5、8-デトラヒドロー2、8-ジオキソイミダゾ(4、5-g]キノリンー7ーヒドロキサム酸
- ① 1、3-ジメチル-5-(2-テトラヒドロピラニル)-1、2、5、8-テトラヒドロ-28
   -ジオキソイミダゾ〔4、5-g〕キノリン-7
   -ヒドロキサム酸
- ◎ 1.3~ジメチルー5ーテトラヒドロフルフ

-1.2,5,8-デトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダソ〔4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム節

- ① 1、3-ジェチル-5-メチル-1、2、5、
   8-テトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダソC
   4、5-83キノリン-7-ヒドロキサム酸
- 1.3.5-トリエチル-1.2.5.8
  テトラヒドロ-2.8-ジオキソイミダゾ(4.5
   -8]キノリン-7-ヒドロキサム師
- ① 1、3-ジェチルー5-(2ーテトラヒドロフリル)-1、2、5、8ーテトラヒドロー2、8ージオキソイミダゾー[4、5-g]キノリンー1-ヒドロキサム酸
- ③ 1、3-ジブチル-5-エチル-1、2、5、
   8-テトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダソ(
   4、5-g ]キノリン-1-ヒドロキサム節

リルー1 、2 、5 、8 ーテトラヒドロフルフリル -1 、2 、5 、8 ーテトラヒドロー2 、8 ージオ キソイミダゾ( 4 、5 ーg ) キノリンー1 ーヒド ロキサム跡

- ① 1、3-ジノチル-5-(2-デトラヒドロビラニルノチル)-1、2、5、8-デトラヒドロー2、8-ジオキソイミダゾ(4、5-g)キノリン-7-ヒドロキサム時
- ③ 5ーベンジルー1、3ージノチルー1、2、
   5、8ーテトラヒドロー2、8ージオキソイミダソ(4、5ーg]キノリンー7ーヒドロキサム酸
   ⑥ 5ー(2、4ージクロロベンジル)ー1、3ージメチルー1、2、5、8ーテトラヒドロー28ージオキソイミダゾ(4、5ーg]キノリンー7ーヒドロキサム酸
- ◎ Ⅰ,3ージメチルー5(2ーニトロペンジル)
- ③ 1、3-ジブチル-1、2、5、8-デトラ ヒドロー2、8-ジオキソイミダゾ[1、5-g]キノリンー7-ヒドロキサム牌
- ③ 1、3-ジイソプチル-5-エチル-1、2、
   5、8-テトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダ ゾ(4、5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸
- ① 1、3-ジベンジルー5ーメチルー 1、2、
- 5 . 8 デトラヒドロー2 . 8 ジオキソイミダ ソ[ 1 . 5 - g]キノリンー7 - ヒドロキサム酸
- 1 , 3 ~ ジベンジルー5 エチルー1 , 2 ,
- 5 , 8 ーテトラヒドロー 2 , 8 ージオキソイミダ
- ソしょ・5~g〕キノリン~1~ヒドロギサム酸
- 5 − (2 − ブテ = ル) − 1 , 3 − ジメチル−
- 1 . 2 . 5 . 8 ーテトラヒドロー 2 . 8 ージオキ
- ソイミグソじょ,5~gコキノリン・1~ヒドロ

キサム酸

和周岛E3-50197(13)

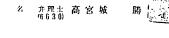
# 手続補正書(1來) 昭和52年10月24日

特節庁 長 官 無 谷 善 二殿

- 1. 事件の表示 昭和 51 年特許願第 123626号
- 2. 発明の名称 イミダゾキノリン誘導体

3. 補正をする者

- 事件とい関係 特許出願人 大阪市東区平野町 3 丁目35番地 名 作 7 2) 作 吉富製業株式会社
- 4. 代 理 人 Æ 大阪市東区平野町 3 丁自35番地 吉富製業株式会社内
  - **弁理士 高宮城** (6630)



代表者 田 坂 元 祐

5. 補正の対象 明細書の発明の詳細な説明の欄

イミダゾしも,5~g〕キノリン-1 -カルポン 酸エチルエステル 融点205-208℃ 5 , 8 ーテトラヒドロー 2 , 8 ージオキソイミダ ソミも,5-g〕キノリン-1-カルポン酸エチ ルエステル 融点149~151℃ ∅1,3,5-トリメチル-1,2,5,8-デ トラヒドロー2.8~ジオキソイミダソE4,5 -g〕キノリン-1-カルポン酸エチルエステル **製点279~282℃** ◎1.3~ジノチル-5~(2~ノチルアリル) ー1,2,5,8-テトラヒドロー2.8~ジオ キソイミダゾし Li5 -g ]キノリンー7-カル ポン酸エチルエステル 融点228~230℃ ◎1、3−ジノチル−5−(1−メチルアリル) - 1 ・ 2 , 5 . 8 -テトラヒドロー 2 , 8 -ジオ

2,5,8-デトラヒドロー2,8-ジオキソイ

○ 1 , 3 - ジメチル - 5 - (2 - エチルヘキシ

ル)ー1、2、5、8ーテトラヒドロー2、8ー

ジオキソイミダソ[4,5-8]キノリンー1-

ソ( 4 , 5 , - α ]キノリンー1-ヒドロキサム酸

⑤ 1.3ージメチル−5ーラウリル−1.2。

5 . 8 - テトラヒドロー2 . 8 - ジオキソイミダ

1 . 3 - ジメチル - 5 - ステアリル - 1 . 2 .

5 , 8 ーテトラヒドロー2 , 8 ージオキソイミダ

ソ[ 4 . 5 - g]キノリン-1 -ヒドロキサム酸

# 6. 補正の内容

明細書を以下の通り補正する。

(1)第21ページ下から2行の「チルエステル」の 後に「融点288~290℃」を挿入する。

(2)第24ページ下から2行と末行の間に以下の記 載を挿入する。

「 ◎ 5 -エチルー1 , 3 -ジメチルー1 , 2 , 5 , まーテトラヒドロー1,まージオキソイミダゾ[ 4 . 5 ~ g ]キノリン- 1 - カルボン脚エチルエ ステル 融点198~201で 

, 8 - テトラヒドロー1 , 8 - ジオキソイミダソ 〔 4 .5 -g〕キノリン-1 -カルポン酸エチル

◎ 5 - ( 2 - ブテニル ) - 1 , 3 - ジノチル- 1

キソイミダソ( 4 , 5 - g ] キノリン-1-カル ポン酸エチルエステル 酸点 | 8 4 ~ 1 8 1 ℃

⑤ 5 - ( 4 - クロロペンジル ) - 1 , 3 - ジメチ

ルー1 , 2 , 5 , 8 - テトラヒドロー 2 , 8 - ジ

オキソイミダソ( 4 , 5 - g ] キノリン-1 - カ

ルポン酸エチルエステル 酸点 | 2 0 ~ | 2 3 ℃

⑥ 5 - ( 2 - エチルヘキシル ) - 1 , 3 - ジメチ

ルー1 , 2 , 5 , 8 - デトラヒドロー 2 , 8 - ジ

オキソイミダソ( 4 , 5 - g ] キノリン-1 - カ

ルポン酸エチルエステル 融点 | 6 0 5 ~ 1 6 2

(3)第30ページ2行の「ルポン酸」の後に「酸点 326~327℃(分解)」を抑入する。

5 6

(4)第30ページ下から4行の「4,5-8]キノリン-7-カルボン酸」の後に「酸点320で以上」を挿入する。

(II)第41ページ | 0行の「4,5-g]キノリン -7-ヒドロヤナム酸」の後に「酸点246~2 49℃(分解)」を挿入する。

05年 4 3 ページ」 1 行と 1 2 行の間に「融点 2 4 9~2 5 2 で(分解)」を挿入する。

日 第45ページ末行の「キサム酸」の後に「融点 249~252で(分解)」を挿入する。

94第46ページ4行の「ヒドロキサム酸」の後に
「 融点238~241℃(分解)」を挿入する。

93第46ページ1行と8行の間に「融点211~
219℃(分解)」を挿入する。

06第46ページ下から5行と4行の間に「融点1 58~162で」を挿入する。

07第46ページ下から2行と末行の間に以下の記載を挿入する。

「 @ 1 · 3 - ジノナルー1 , 2 ,5 , 1 - テトラヒ

(5)第3 1 ページ 3 行の「 4 , 5 - g 3 キノリンー 7 ーカルボン酸」の後に「 酸点 2·8 0 ~ 2 8 2 で 」を挿入する。

(6)第32ページ2行の「酸」の後に「酸点308 ~311℃(分解)」を挿入する。

(7)第32ページ6行の「ルポン酸」の後に「酸点 222~224℃」を挿入する。

(8)第32ページ 9 行の「 [ 4 , 5 - g ] キノリン
- 7 - カルポン酸 」の後に「 酸点 2 1 2 ~ 2 1 4

で 」を挿入する。

(9)第41ページ1行の「4,5-g]キノリン7~ヒドロキサム砂」の後に「融点246~24

10第4 | ページ1行の「4 . 5 - g ] キノリンー
7 - ヒドロキサム酸」の後に「触点 2 4 9 ~ 2 5
1 で (分解) 」を挿入する。

ドロー2,8-ジオキソイミダゾ(4,5-g) キノリン-1-ヒドロキナム酸 融点343~3 46で(分解)

酸 融点233~234で(分解)

⑤ 5 - フアルネシル~1 、3 - ジノチル~1 、2
 , 5 、8 - テトラヒドロ~2 、8 - ジオキソイミ
 ダゾ〔4 、5 - g 〕キノリン~1 - ヒドロキサム

酸 融点167~170で

⑤ 5 ーグラニルー1、3 ージメチルー1、2、5
 ・8 ーテトラヒドロー2、8 ージオキソイミダゾ
 〔4、5 ーg 〕キノリンー1 ーヒドロキサム砂
 融点186~190で

◎1,3-ジノチルー5-プロペニルー1,2,

手続補正 智(自発)

昭和52年 第月26 日

(6 で(分解) 特許庁 長官 煮谷 善二 殿

1. 事件の表示

昭和 51 年特許願第 123626 号

2. 発明の名称

イミダゾキノリン誘導体

3. 補正をする者

事件 との関係 特許出願人

住 所 大阪市東区平野町 3 丁目35 器地

名 称 吉富製薬株式会社 代表者 田 坂 元 祐

4. 代 理 人

住 所 大阪市東区平野町 3 丁目35番地

占官製浆株式会社内

氏 名 介理士 高 宮 城 勝



5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の棚

5 , 8 - デトラヒドロー 2 , 8 - ジオキソイミダ ゾC 4 , 5 - g ] キノリンー 1 - ヒドロキサム酸

融点305~306で(分解)

ドロキサム酸 融点196~199で(分解)

③1,3-ジメチルー5-(2-メチルアリル)

-1,2,5,8-テトラヒドロー2,8-ジオ

キソイミダゾ[4,5-g]キノリン-1-ヒド

ロキサム酸 融点234~237で(分解)

⑤5 - エチルー1,3 - ジノチルー1,2,5,
 8 - テトラヒドロー2,8 - ジオキソイミダゾ(4,5 - g]キノリンー1 - ヒドロキサム酸カリウム 酸点199~282で(分解)

以上

6. 袖正の内容

明細書(昭和52年10月24日付手続補正化 より補正されたもの)を以下の通り補正する。

(1) 前記無正書第 2 ページ第 7 行の「エチル」を 「ブチル」に訂正する。

(2) 同第 1 ページ末行の「 5 ープロペニル 」を「 ・ 5 ー ( 1 ープロペニル ) 」に訂正する。

以上